

Preambuła

Szanowni Państwo,

W większości krajów na świecie lekarskie decyzje terapeutyczne są podejmowane na podstawie aktualnych wytycznych poszczególnych towarzystw naukowych lub konsensusów. Wspomniane dokumenty zawierają informacje dotyczące terapii całego spektrum sytuacji klinicznych — w tym także rzadkich chorób oraz ciąży. W najnowszej „ustawie refundacyjnej”, która aktualnie obowiązuje w Polsce, przyjęto zasadę opierania lekarskich decyzji terapeutycznych i zasadności uzyskania refundacji na danych zawartych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

Należy podkreślić, że poszczególne rejestracje dostępnych preparatów farmakologicznych są oparte na zazwyczaj obszernych badaniach klinicznych, które zwykle jednak nie dotyczą ciąży, rzadkich chorób i sytuacji klinicznych, w jakich wykonanie studiów klinicznych jest niemożliwe ze względów organizacyjnych lub etycznych. Jest to powód, dla którego olbrzymie spektrum wskazań do zastosowania środków farmakologicznych nie znalazło się i nie znajduje się w ChPL. Postępowanie w niemal wszystkich sytuacjach klinicznych, jakie są udziałem lekarza praktyka, przedstawione jest natomiast w aktualnych konsensusach czy wytycznych.

Wprowadzona nowelizacja ustawy dopuszcza możliwość rozszerzenia przez Ministra Zdrowia zasad refundacji na inne wskazania. Niestety, w praktyce dnia codziennego, obecnie zatwierdzone wskazania do refundacji nie nadążają za aktualną wiedzą medyczną, jak również aktualnie obowiązującymi wytycznymi, czego przykładem są sytuacje kliniczne opisane w niniejszym artykule.

Warto zauważyć, że zarówno studenci medycyny, jak i specjalizujący się lekarze uzyskują wiedzę z podręczników akademickich opartych na wytycznych i konsensusach oraz wynikach dotychczas wykonanych badań, czyli elementarnych składowych tak zwanej aktualnej wiedzy medycznej. Z drugiej strony, w programach specjalizacyjnych i programie studiów medycznych nie ma przedmiotu nauczania medycyny według ChPL.

Pragniemy szczególnie podkreślić, że jest dziełem przypadku, czy osoba opłacająca składki zdrowotne (innymi słowy — pacjent ubezpieczony) zachoruje na chorobę objętą wskazaniami zgodnymi z zapisami ChPL, czy też znajdzie się w sytuacji, w której nie przeprowadzono zazwyczaj bardzo drogich randomizowanych badań klinicznych, a zasady terapii, choć jednoznacznie zdefiniowane w aktualnych wytycznych tworzonych na poziomie krajowym i międzynarodowym, nie znalazły się w ChPL. Przykładem powyższej sytuacji może być profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u kobiet w ciąży. Najprawdopodobniej nigdy nie będą dostępne badania uwzględniające randomizację tego rodzaju pacjentek. Z drugiej strony, powszechnie wiadomo, że zator tętnicy płucnej pozostaje zasadniczą przyczyną zgonów u chorych ciężarnych, a zasady profilaktyki przeciwzakrzepowej i leczenia przeciwzakrzepowego w tej sytuacji klinicznej definiuje wiele konsensusów i wytycznych.

Uważamy, że fakt opłacenia składki zdrowotnej oraz istnienie wskazań do zastosowania danego środka farmakologicznego, zgodnych z aktualnymi wytycznymi lub konsensusami oraz aktualną wiedzą medyczną, stanowi powód do uzyskania refundacji leku, jednakowej we wszystkich wspomnianych wskazaniach opisanych i przedstawionych w aktualnych i obowiązujących zaleceniach.

Proponując wspólne działania Ministerstwa Zdrowia i środowiska medycznego w aspekcie zapewnienia bezpieczeństwa oraz dostępu do klinicznie uzasadnionego i refundowanego leczenia, autorzy i sygnatariusze poniższego dokumentu zwracają uwagę Ministerstwa Zdrowia na wybrane sytuacje kliniczne, w których w chwili obecnej zdrowie naszych pacjentów stało się zagrożone. Powodem powyższej sytuacji jest oparcie się nie na aktualnej wiedzy medycznej, ale na charakterystyce produktu leczniczego w ustalaniu listy wskazań objętych refundacją. Autorzy dokumentu wnoszą o wpisanie powyższych wskazań na listę wskazań podlegających refundacji.

Katowice, 1 listopada 2012 roku

Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego

Tomasz Urbanek¹, Zbigniew Krasiński², Romuald Dębski³, Janusz Kłoczko⁴,
Wojciech Marczyński⁵, Piotr Pruszczyk⁶, Witold Tomkowski⁷, Aneta Undas⁸, Jerzy Windyga⁹,
Krystyna Zawilska¹⁰ oraz Reprezentanci Towarzystw Naukowych* i Konsultanci Krajowi**

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii, Szpital Kliniczny im. prof. Orłowskiego w Warszawie

⁴Klinika Hematologii z Pododdziałem Chorób Naczyni, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

⁵Klinika Ortopedii CMKP SPSK w Otwocku

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁷Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska Fundacja do walki z Zakrzepicą „Thrombosis”, Warszawa

⁸Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

⁹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

¹⁰Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia w Poznaniu

*Reprezentanci Towarzystw Naukowych

Polskie Towarzystwo Angiologiczne (Prezes) — prof. dr hab. n. med. Aleksander Sieroń

Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii (Prezes) — prof. dr hab. n. med. Maria Wujtewicz

Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyni (Prezes) — dr hab. n. med. Wacław Kuczmik

Polskie Towarzystwo Flebologiczne (Prezes poprzedniej kadencji) — prof. dr hab. n. med. Walerian Staszkiwicz

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (Prezes) — prof. dr hab. n. med. Przemysław Oszukowski

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (Prezes) — prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Prezes) — prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska

Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (Prezes poprzedniej kadencji) — prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jawień

Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne (Prezes) — prof. dr hab. n. med. Damian Kusz

Towarzystwo Chirurgów Polskich (Prezes) — prof. dr hab. n. med. Marek Krawczyk

Towarzystwo Internistów Polskich (Prezes) — prof. dr hab. n. med. Tomasz Guzik

**Konsultanci Krajowi

Konsultant Krajowy ds. Anestezjologii i Intensywnej Terapii — prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kusza

Konsultant Krajowy ds. Angiologii — prof. dr hab. n. med. Krzysztof Ziaja

Konsultant Krajowy ds. Chirurgii — prof. dr hab. n. med. Jan Kulig

Konsultant Krajowy ds. Chirurgii Naczyni — prof. dr hab. n. med. Piotr Andziak

Konsultant Krajowy ds. Chorób Wewnętrznych — prof. dr hab. n. med. Jacek Imiela

Konsultant Krajowy ds. Ginekologii i Położnictwa — prof. dr hab. n. med. Stanisław Radowski

Konsultant Krajowy ds. Hematologii — prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak

Konsultant Krajowy ds. Kardiologii — prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

Konsultant Krajowy ds. Ortopedii i Traumatologii — prof. dr hab. n. med. Paweł Małydk

Potencjalny konflikt interesów

dr hab. n. med. Tomasz Urbanek — honoraria za wykłady: Sanofi-Aventis, Pfizer, Bayer, GSK, ALFA WASSERMANN

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Krasiński — konsultacje i wykłady: Sanofi-Aventis, GSK, Pfizer

prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski — nie zgłasza konfliktu interesów

prof. dr hab. n. med. Janusz Kłoczko — wykłady i badania kliniczne: Bayer, Sanofi Aventis, GlaxoSmithKline, Covance, BMS.

prof. dr hab. n. med. Wojciech Marczyński — honoraria za wykłady i konsultacje: Bayer, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline

prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk — honoraria za wykłady, udział w komitetach doradczych: Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Sanofi

prof. dr hab. n. med. Witold Tomkowski — granty i honoraria: Sanofi, GSK, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer

prof. dr hab. n. med. Aneta Undas — honoraria za wykłady: Bayer, Boehringer, Orion, Sanofi-Aventis, Pfizer, Siemens

dr hab. n. med. Jerzy Windyga — honoraria za wykłady i konsultacje: Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Baxter, NovoNordisk

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska — nie zgłasza konfliktu interesów

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Tomasz Urbanek, Prezes Polskiego Towarzystwa Flebologicznego, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni, Śląski Uniwersytet Medyczny,
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, e-mail: urbanek.tom@interia.pl

Wejście w życie w styczniu 2012 nowej Ustawy Refundacyjnej (Dz.U. nr 122 poz 698, ustawa z dnia 12 maja 2011 — Ustawa o refundacji środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych), ustalającej kategorii dostępności refundacyjnej w zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lub też refundację we wskazaniu określonym stanem klinicznym, sprawiło że w wielu sytuacjach klinicznych, w których dotychczas jedynym sposobem postępowania było zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz), pacjenci pozostali bez możliwości uzyskania leku refundowanego [1]. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, dostępnymi wytycznymi, jak również wobec braku alternatywnych sposobów leczenia w kilku wymienionych poniżej wskazaniach, brak możliwości ordynacji leku refundowanego pozbawia praktycznie wielu chorych możliwości skutecznego leczenia. Co więcej, w odniesieniu do aktualnej wiedzy medycznej, niezastosowanie omówionego poniżej postępowania wobec braku alternatywnych sposobów leczenia może narazić chorego na poważne powikłania, w tym zgon.

Uwzględniając ten problem, wielokrotnie poruszany przez środowisko medyczne, uchwalona nowelizacja ustawy refundacyjnej (Dz.U. poz. 95, Ustawa z 25 Stycznia 2012 — Ustawa o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw) dopuszcza możliwość rozszerzenia przez Ministra Zdrowia zasad refundacji na inne wskazania [2]. Kolejne obwieszczenia Ministra Zdrowia z 27 lutego, 25 kwietnia i 28 czerwca 2012 r. poszerzyły zakres wskazań objętych refundacją odnoszących się do heparyn drobnocząsteczkowych [3]; ostatnie, najbardziej aktualne, ukazało się 26 października 2012 r. (tab. 1) [4].

Niestety, mimo pewnych zmian, nadal kilka wskazań, niezwykle istotnych z punktu medycznego, a równocześnie takich, dla których nie istnieje znany skuteczny alternatywny sposób postępowania, pozostaje poza wskazaniami refundowanymi. Członkowie Grupy Ekspertów, do których wielokrotnie kierowane były pytania lekarzy odnoszące się do konkretnych sytuacji klinicznych, w jakich stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych pozostaje poza wskazaniami objętymi refundacją, a stanowi obecnie jedyny sposób skutecznego postępowania terapeutycznego, widzą pilną potrzebę rozszerzenia aktualnego zakresu wskazań do refundacji tej grupy leków na wskazania omówione poniżej. Brak dostępności leku refundowanego w niniejszych wskazaniach, zgodnych z aktualną wiedzą medyczną, pozostawia bez dostępnego leczenia chorych, u których nie ma możliwości postępowania alternatywnego. Po-

parciem prezentowanego stanowiska Grupy Ekspertów jest omówienie aktualnej wiedzy medycznej odnoszącej się do poniższych wskazań. Zajmując stanowisko w tej ważnej kwestii, autorzy dokumentu, po konsultacji z wymienionymi w tekście opracowania Towarzystwami Naukowymi oraz Konsultantami Krajowymi, mają na uwadze konieczność zapewnienia bezpieczeństwa chorym, jak również umożliwienia im leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi oraz aktualną wiedzą medyczną. Zgodnie z artykułem 4 Ustawy o Zawodach Lekarza i Lekarza Dentysty z dnia 5 grudnia 1996 r., lekarz ma obowiązek wykonywać swój zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością [5]. Obecny, powszechnie dyskutowany w środowisku zakres wskazań refundowanych heparyn drobnocząsteczkowych uniemożliwia wypełnienie postanowień tego artykułu z przyczyn niezależnych od lekarzy (tab. 1). Niniejszy dokument opracowano na wniosek Polskiego Towarzystwa Flebologicznego na podstawie dostępnego piśmiennictwa i opinii Grupy Ekspertów wymienionych wśród autorów dokumentu.

WSKAZANIE I

Terapia pomostowa u chorych stosujących przewlekłe leczenie antykoagulacyjne antagonistami witaminy K

Zgodnie z wytycznymi *American College of Chest Physicians* (2012 r.), zasadami opisanymi w *Konsensusie Polskim* (2011 r.), jak również Wytycznymi Profilaktyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej (2012 r.), u pacjentów stosujących przewlekłe doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K, u których występuje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, w przypadku konieczności czasowego odstawienia leczenia antykoagulacyjnego za pomocą leków z tej grupy, istnieje uzasadnione wskazanie stosowania „pomostowej” terapii antykoagulacyjnej [6–8].

Przewlekłe leczenie antykoagulacyjne stosowane jest najczęściej u pacjentów z migotaniem przedsionków i czynnikami ryzyka powikłań zatorowych, u chorych po wszczepieniu mechanicznej zastawki serca, jak również u pacjentów po epizodzie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu zakrzepicy [6–8]. W przypadku braku leczenia antykoagulacyjnego u chorych, u których istnieje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, odsetek incydentów zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym (tj. udaru niedokrwinnego mózgu lub zatorowości

Tabela 1. Wskazania objęte refundacją odnoszące się do preparatów heparyn drobnocząsteczkowych — zgodnie z obwieszczeniem MZ z 26 października 2012 r. [4]

Heparyna drobnocząsteczkowa	Wskazanie
Dalteparyna	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> — zaburzenia krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, leczenie poronień nawykowych — jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego — leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18. rż. — profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z chorobami nowotworowymi — diagnostyka niedoboru białka C i białka S — diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego
Enoksaparyna	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> — zaburzenia krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, leczenie poronień nawykowych — jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego — leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18. rż. — profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z chorobami nowotworowymi — zespół antyfosfolipidowy u kobiet w ciąży — diagnostyka niedoboru białka C i białka S — diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego
Nadroparyna	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> — zaburzenia krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, leczenie poronień nawykowych — jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego — leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18. rż. — profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów z chorobami nowotworowymi — diagnostyka niedoboru białka C i białka S — diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego

obwodowej) przekracza 10%/rok, w przypadku ryzyka umiarkowanego mieści się on w przedziale 5–10%/rok [9]. Oczywiście, w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych pozostaje indywidualnie zmienny i może być znacznie wyższy, co wymaga indywidualnej oceny u każdego chorego [9].

W grupie chorych po implantacji zastawki mechanicznej serca na ryzyko powikłań odstawienia leczenia antykoagulacyjnego są narażeni szczególnie pacjenci po implantacji zastawki w pozycji mitralnej, chorzy po implantacji starszych typów zastawek (np. Star — Edwards, Bjork — Shiley) lub też pacjenci z licznymi czynnikami ryzyka, takimi jak migotanie przedsionków, kardiomiopatia, a zwłaszcza przebyty przemijający napad niedokrwienia mózgu (TIA) lub udar niedokrwienno mózgu (tab. 2) [6–9]. W grupie pacjentów z migotaniem przedsionków szczególnie wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych dotyczy chorych powyżej 75. rż., u których zaprzestano leczenia antykoagulacyjnego w przypadku przebytego wcześniej udaru lub TIA na tle zatorowym, jak również punktacji w skali CHA₂DS₂Vasc powyżej 3 pkt lub też obecności skrzepliny w obrębie jam serca (tab. 2) [6, 10–12]. U chorych wysokiego ryzyka niesto-

sujących antagonistów witaminy K w leczeniu ŻChZZ odsetek powikłań zakrzepowych w ciągu miesiąca od odstawienia leczenia antykoagulacyjnego może przekraczać 10%, w przypadku ryzyka umiarkowanego wynosi 2–10% [9]. Szczególnie niebezpieczne może się okazać odstawienie powyższych leków w pierwszym miesiącu leczenia zakrzepicy żył głębokich, kiedy ryzyko nawrotu choroby wzrośnie do około 40% [9].

Podobnie jak w innych populacjach pacjentów, także w grupie chorych leczonych przewlekłe doustnymi lekami antykoagulacyjnymi lekarz prowadzący staje niejednokrotnie przed problemem wykonania planowych zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych (w tym operacyjnych), wymagających, ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych, czasowego odstawienia doustnych leków przeciwkrzepliwych. W przypadku grupy niskiego ryzyka (tab. 2) większość pacjentów może pozostać czasowo bez leczenia antykoagulacyjnego, a po wykonanym zabiegu/operacji powrócić do dotychczasowej terapii doustnymi antykoagulantami [6, 9]. Znacznie większy problem stwarza natomiast potrzeba okołozabiegowego odstawienia antagonistów witaminy K u pacjentów z grupy ryzyka wysokiego i umiarkowanego. W przypadku tych chorych (w szczególności wobec wysokiego ryzyka

Tabela 2. Grupy ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (na podstawie [6] i [12])

Wskazania do przewlekłego leczenia antagonistami witaminy K			Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych
Mechaniczna zastawka serca	Migotanie przedsionków	ŻChZZ	
Dwupłatkowa mechaniczna proteza zastawki aortalnej bez migotania przedsionków i innych czynników ryzyka udaru mózgu	CHA ₂ DS ₂ Vasc 0–2 pkt, bez udaru lub TIA w wywiadzie	Przebyty epizod ŻChZZ > 12 miesięcy temu przy braku innych czynników ryzyka ŻChZZ	Niskie
Dwupłatkowa mechaniczna zastawka aortalna i jeden z następujących czynników ryzyka: migotanie przedsionków, przebyty udar mózgu, TIA, powikłania zatorowe, zastoinowa niewydolność serca, EF < 35%, wiek > 75 lat	CHA ₂ DS ₂ Vasc 3–5 pkt	Epizod ŻChZZ w ciągu ostatnich 3–12 miesięcy lub nawrotowa ŻChZZ łagodniejszej postaci trombofilii (np. mutacja czynnika V Leiden — heterozygota, mutacja genu protrombiny) Aktywna choroba nowotworowa (leczona w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub w stadium leczenia paliatywnego)	Umiarkowane
Mechaniczna zastawka serca w pozycji mitralnej lub trójdzielnej, mechaniczna zastawka starego typu w pozycji aortalnej (kulkowa, uchylnodyskowa) Udar lub przejściowe niedokrwienie mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy	CHA ₂ DS ₂ 6–9 pkt Przebyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy udar lub przejściowe niedokrwienie mózgu Choroba reumatyczna obejmująca zastawki serca	Epizod ŻChZZ w ciągu ostatnich 3 miesięcy Ciężka postać trombofilii (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, zespół antyfosfolipidowy albo współwystępowanie kilku zaburzeń)	Wysokie*
CHA ₂ DS ₂ Vasc: 1) zastoinowa niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory (<i>Congestive heart failure</i>) — 1 pkt; 2) nadciśnienie tętnicze (<i>Hypertension</i>) — 1 pkt; 3) wiek ≥ 75 lat (<i>Age ≥ 75 years</i>) — 2 pkt; 4) cukrzyca (<i>Diabetes</i>) — 1 pkt; 5) udar, TIA lub zatorowość obwodowa (<i>Stroke or TIA or Thromboembolism</i>) — 2 pkt; 6) choroba naczyń (<i>Vascular disease</i>) — 1 pkt; 7) wiek 65–74 (<i>Age 65–74</i>) — 1 pkt; 8) płeć żeńska (<i>Female gender</i>) — 1 pkt *Grupa chorych obciążonych dużym ryzykiem może obejmować także osoby z przebyłym udarem mózgu lub TIA > 3 miesięcy przed planowanym zabiegiem operacyjnym i punktacją w skali CHA ₂ DS ₂ Vasc < 5 pkt, pacjentów z wcześniejszym epizodem ŻChZZ podczas czasowego zaprzestania stosowania antagonistów witaminy K i chorych poddawanych niektórym rodzajom zabiegów chirurgicznych, obciążonych zwiększonym ryzykiem udaru lub innych powikłań zakrzepowo-zatorowych (wymiana zastawki serca, endarterektomia tętnicy szyjnej, duży zabieg naczyniowy).			

powikłań zakrzepowo-zatorowych) istnieje konieczność zabezpieczenia pacjentów na czas odstawienia leków doustnych parenteralnie przyjmowanym i działającym krótko antykoagulantem. Postępowanie to znalazło swoje określenie w piśmiennictwie jako „terapia pomostowa” (*bridging therapy*) [6–9]. Celem terapii pomostowej jest ograniczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych (w tym udaru niedokrwinnego na tle zatorowym, zatoru naczyń obwodowych, zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) związanych z czasowym zaprzestaniem podawania leków doustnych. Zgodnie z wynikami wcześniej wykonanych badań, istnieją dowody skuteczności heparyny/heparyny drobnocząsteczkowej w dawkach terapeutycznych w zapobieganiu epizodom zakrzepowo-zatorowym u chorych po wszczepieniu zastawki mechanicznej serca, pacjentów z zakrzepicą żył głębokich oraz chorych z migotaniem przedsionków i czynnikami ryzyka [6, 10–11, 13]. Brak przy tym obecnie doniesień, aby lekami rutynowo wykorzystywanymi w terapii pomostowej mogły być nowe doustne leki

antykoagulacyjne, tj. bezpośrednie inhibitory aktywnego X czynnika krzepnięcia i inhibitory trombiny.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, zasadniczym sposobem prowadzenia tego rodzaju terapii (terapia pomostowa) pozostaje odstawienie antagonistów witaminy K i, o ile to konieczne, leczenie heparyną niefrakcjonowaną (HNF) lub heparyną drobnocząsteczkową [6–8]. Jak wspomniano wcześniej, sposób modyfikacji leczenia antykoagulacyjnego w okresie okołozabiegowym powinien wynikać zarówno z ryzyka potencjalnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i ryzyka powikłań krwotocznych związanych ze stosowanym leczeniem przeciwkrzepliwym [6, 10, 11]. Ze względu na możliwość uniknięcia kosztów hospitalizacji związanej ze stosowaniem HNF we wlewie ciągłym wymagającym regularnej kontroli APTT, w przypadku konieczności wdrożenia terapii pomostowej, sposobem najczęściej stosowanym w tego rodzaju postępowaniu pozostaje wykorzystanie HDCz podawanej podskórnie [6, 7].

Długi czas działania doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K sprawia, że znaczna część pacjentów wymaga zwykle kilkudniowego (acenokumarol: 2–3 dni; warfaryna: 4–5 dni) odstawienia leków z tej grupy, a równocześnie przedoperacyjnego leczenia terapeutycznymi dawkami HDCz lub HNF [9]. Podobnie po zabiegu, czas do uzyskania terapeutycznego poziomu antykoagulacji wymaga zwykle kilkudniowej równoczesnej terapii lekiem doustnym i parenteralnie stosowanym antykoagulantem (do czasu uzyskania właściwego stężenia INR) [9].

Zasady terapii pomostowej oparte na wynikach wielu dotychczas wykonanych badań zostały ujęte we wszystkich wytycznych spośród wymienionych w artykule (Konsensus Polski 2011; Polskie Wytyczne Profilaktyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej — Aktualizacja 2012; Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines — 2012) [6–8]. Niejednorodny charakter grup pacjentów (różne wskazania do leczenia antykoagulacyjnego, jak również różny odsetek chorych z grupy wysokiego ryzyka) oraz ograniczona liczba prospektywnych badań klinicznych sprawiają, że brak w obecnych wytycznych rekomendacji odnoszących się do terapii pomostowej opatrzonych najwyższym poziomem zaleceń — IA. We wszystkich przytaczanych wytycznych autorzy zwracają jednak uwagę na wysokie ryzyko powikłań w przypadku odstawienia leczenia antykoagulacyjnego w grupie chorych o znacznie podwyższonym ryzyku tego rodzaju epizodów. Wszystkie wspomniane dokumenty sugerują równocześnie stosowanie w tej grupie pacjentów terapii pomostowej opartej na stosowaniu terapeutycznych dawek HDCz lub też HNF. W grupie chorych, u których ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych pozostaje niskie, preferowanym postępowaniem pozostaje odstawienie doustnego leku przeciwkrzepliwego w okresie okołozabiegowym i powrót do tego rodzaju leczenia w okresie po operacji, bez konieczności stosowania „pomostowego” leczenia antykoagulacyjnego [6–9].

Analiza dotychczas opublikowanego piśmiennictwa potwierdza możliwość skutecznej modyfikacji okołozabiegowego leczenia antykoagulacyjnego w grupie pacjentów, u których istnieją wskazania do terapii pomostowej. W przeglądzie doniesień z lat 1966–2001 obejmującym łącznie 31 badań dotyczących terapii pomostowej w grupie 1868 chorych, częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych wyniosła 1,6% [14].

Oczywiście, w przypadku możliwości wykonania zabiegu związanego z niewielkim ryzykiem krwawienia

u pacjenta stosującego z istotnych wskazań klinicznych doustne antykoagulanty zabieg należy przeprowadzić, nie odstawiając przewlekłe stosowanych antykoagulantów. Postępowanie takie jednak możliwe jest jedynie w przypadku zabiegów obciążonych małym ryzykiem poważnego krwawienia, do których należą ekstrakcje pojedynczych zębów i inne małe zabiegi stomatologiczne, operacje zaćmy, małe zabiegi dermatologiczne lub też niektóre inwazyjne procedury diagnostyczne, jak na przykład badanie gastroskopowe czy kolonoskopowe [6, 15, 16].

W porównaniu z wyżej wymienionymi, o wiele większy problem stanowi kwalifikacja do rozległych zabiegów operacyjnych lub procedur związanych z wysokim odsetkiem powikłań krwotocznych chorych, u których nie jest możliwe stosowanie antagonistów witaminy K w okresie okołozabiegowym [6, 9]. W każdym przypadku konieczność zastosowania terapii pomostowej należy rozważać indywidualnie, mając na uwadze zarówno ryzyko odstawienia doustnych antykoagulantów, jak i ryzyko powikłań krwotocznych terapii pomostowej [6, 7, 9]. W prospektywnym badaniu klinicznym PROSPECT, analizującym wyniki terapii pomostowej u 260 chorych, u których 5 dni przed planowaną operacją zaprzestano podawania warfaryny, w terapii pomostowej stosowano enoksaparynę w dawce 1,5 mg/kg podawanej podskórnie raz dziennie [17]. Stosując terapię pomostową, autorzy badania zanotowali mały odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych (1,5%). Kovacs i wsp., wykorzystując w okołooperacyjnej terapii pomostowej dalteparynę w dawce terapeutycznej (200 j./kg) u 224 chorych wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych powikłania zakrzepowo-zatorowe obserwowali w 8 przypadkach, z czego jedynie u 2 chorych (0,9%) były one związane z odstawieniem leków antykoagulacyjnych [18]. Douketis, oceniając wyniki postępowania okołozabiegowego w grupie 650 chorych stosujących przewlekłe leki z grupy antagonistów witaminy K (w tym 215 chorych po wszczepieniu mechanicznej zastawki serca), zaproponował stosowanie dalteparyny w dwóch dawkach dobowych po 100 j./kg [19]. Powikłania zakrzepowo-zatorowe związane z okresem prowadzenia terapii pomostowej wystąpiły jedynie u 0,6% chorych, a duże powikłania krwotoczne u 0,92% badanych. Ferreira u 82 chorych po wszczepieniu mechanicznej zastawki serca leczonych w terapii pomostowej terapeutycznymi dawkami enoksaparyny 2×1 mg/kg/d. nie obserwował powikłań zakrzepowo-zatorowych, przy 1,2% „dużych” powikłań krwotocznych w okresie okołozabiegowym [20]. Podobne obserwacje pochodzą z pracy, którą opublikowali Jaffer i wsp. — w grupie 69 pacjentów, w tym 21 chorych z mechaniczną zastaw-

ką serca leczonych terapeutycznymi dawkami enoksaparyny ($2 \times 1 \text{ mg/kg/d.}$) lub tinzaparyny ($1 \times 175 \text{ j./kg/d.}$) nie zanotowali powikłań zakrzepowo-zatorowych przy 2 dużych powikłaniach krwotocznych (2,8%) [21]. Pengo i wsp. w sposób prospektywny ocenili stosowanie terapii pomostowej w grupie 1262 pacjentów otrzymujących w okresie okołozabiegowym HDCz (enoksaparynę lub nadroparynę). Chorzy z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (295 osób, w tym 52,5% pacjentów z mechaniczną zastawką serca) otrzymywali terapeutyczną dawkę HDCz w dwóch dawkach dobowych. W badanej populacji w 5 przypadkach obserwowano epizody zakrzepowo-zatorowe — we wszystkich przypadkach byli to pacjenci z grupy wysokiego ryzyka [22]. Daniels i wsp. poddali 3-miesięcznej obserwacji 556 chorych z mechaniczną zastawką serca otrzymujących antykoagulacyjną terapię pomostową za pomocą HNF lub HDCz. Skumulowana częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych wyniosła 0,9% przy częstości „dużych” powikłań krwotocznych osiągającej 3,6% [23].

Skuteczność HDCz porównano także z wykorzystaniem w terapii pomostowej HNF, która przed pojawieniem się na rynku HDCz była zasadniczym sposobem prowadzenia tego rodzaju leczenia [24, 25]. W zrealizowanym w Ameryce Północnej rejestrze REGIMEN porównano wyniki stosowania w terapii HNF i HDCz w populacji 901 pacjentów (HNF — 180, HDCz — 721 osób) [26]. W obu analizowanych grupach znalazł się podobny odsetek chorych leczonych terapeutycznymi dawkami HNF/HDCz (72 vs 76%). W grupie chorych stosujących HDCz powikłania zakrzepowo-zatorowe zaobserwowano jedynie u 0,9% (przy 2,4% w grupie leczonych HNF), duże krwawienia zanotowano odpowiednio u 5,5 i 3,3% leczonych chorych. We wnioskach autorzy podkreślają, że stosowanie HDCz w terapii pomostowej okazało się postępowaniem co najmniej tak samo skutecznym jak dotychczasowe stosowanie HNF [26].

Z ekonomicznego punktu widzenia, zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w terapii wiąże się również z istotną redukcją kosztów leczenia związaną z możliwością ambulatoryjnego prowadzenia terapii w porównaniu ze stosowaniem HNF. Dane z rejestru REGIMEN zwracają uwagę na 56-procentową redukcję czasu trwania hospitalizacji, o ile terapia pomostowa była prowadzona za pomocą HDCz, a nie HNF. Niższy był również średni całkowity koszt leczenia w obserwacji 40-dniowej w tej grupie pacjentów [26, 27]. Podobne obserwacje pochodzą z doniesienia, które opublikowali Amorowi i wsp. [28]. Autorzy ci udokumentowali istotną redukcję kosztów (o 63–85%) związanych ze sposobem

prowadzenia terapii pomostowej w przypadku ambulatoryjnego stosowania HDCz [28].

Terapia pomostowa wiąże się z ryzykiem powikłań krwotocznych zarówno w okresie zabiegu operacyjnego, jak i bezpośrednio po nim, jednak ryzyko zgonu lub trwałego inwalidztwa jest o wiele niższe od 20-procentowego ryzyka zgonu z powodu udaru sercowopochodnego, jeśli dojdzie do niego w okresie okołoperacyjnym (kolejne 40% chorych będzie miało trwałe ubytki neurologiczne) [29–31]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, decyzja o zastosowaniu terapii pomostowej jest uzależniona od indywidualnej analizy korzyści jej stosowania i ryzyka powikłań krwotocznych [6–8]. Problem ten ma szczególne znaczenie w okresie rozpoczynania leczenia antykoagulacyjnego po zabiegu — ze względu na zróżnicowane, zależne od pacjenta i rodzaju zabiegu ryzyko powikłań krwotocznych czas ponownego rozpoczęcia terapii, jak również dawka heparyny w okresie bezpośrednio po operacji mogą się istotnie różnić między chorymi. W przytaczanych wytycznych po uzyskaniu prawidłowej hemostazy sugeruje się powrót do terapeutycznej dawki HNF/HDCz, a następnie do stosowania leków doustnych [6–8]. Dodatkowo, jak wspomniano w przedstawionej powyżej analizie piśmiennictwa, także w przypadku terapii pomostowej (zarówno HNF, jak i HDCz) mogą występować powikłania zakrzepowo-zatorowe. Mimo wysokiej efektywności klinicznej brak 100-procentowej skuteczności pomostowego leczenia antykoagulacyjnego nie powinien go jednak dyskwalifikować, a jedynie zwrócić uwagę na często bardzo duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich niezwykle poważne konsekwencje, co uzasadnia rozważenie tego rodzaju terapii w przypadku obecności wskazań do leczenia pomostowego [6–9]. Kolejne prowadzone badania, w tym badania z randomizacją i placebo, dają szansę na uzyskanie informacji mogących zwiększyć skuteczność i bezpieczeństwo terapii pomostowej [PERIOP-2 (*A Safety and Effectiveness Study of LMWH Bridging Therapy Versus Placebo Bridging Therapy for Patients on Long term Warfarin and Require Temporary Interruption of Their Warfarin*), BRIDGE (*Effectiveness of Bridging Anticoagulation for Surgery*), PACEBRIDGE (*Perioperative Low Molecular Weight Heparin vs Tapered Warfarin as Bridging Therapy for Patients with Implantation of Pacemaker or Defibrillator*)] [6].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami *American College of Chest Physicians* (ACCP) z 2012 r. (zalecenie nr 2.4), u chorych z mechaniczną zastawką serca, migotaniem przedsionków lub żylną chorobą zakrzepowo-zatorową oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych postępowaniem preferowanym bardziej niż całkowite zaprzestanie leczenia antykoagulacyjnego

jest stosowanie pomostowej terapii antykoagulacyjnej w okresie okołozabiegowym [6]. W przypadku niskiego ryzyka odstawienia leków antykoagulacyjnych autorzy wytycznych ACCP sugerują niestosowanie terapii pomostowej [6]. U chorych z ryzykiem umiarkowanym decyzja o wdrożeniu terapii pomostowej powinna się opierać na indywidualnej ocenie ryzyka odstawienia leczenia oraz czynników zależnych od pacjenta i planowanego leczenia zabiegowego [6].

Podsumowując, na podstawie aktualnej wiedzy medycznej członkowie Grupy Ekspertów widzą zdecydowaną konieczność dostępności refundacyjnej heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniu terapii pomostowej. W grupie pacjentów wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych wynikającego z zaprzestania stosowania antagonistów witaminy K w okresie okołozabiegowym jedynym dostępnym, obok heparyny drobnocząsteczkowej, alternatywnym sposobem leczenia pozostaje parenteralne podawanie heparyny niefrakcjonowanej. Ten sposób leczenia wiąże się jednak z koniecznością wielodniowej hospitalizacji, co w istotny sposób wpływa na całkowity koszt leczenia. Opierając się na aktualnych zaleceniach, aktualnej wiedzy medycznej oraz wobec braku innych sposobów leczenia, członkowie Grupy Ekspertów wyrażają pogląd, że ujęcie wskazania terapia pomostowa wśród aktualnych wskazań do refundacji heparyn drobnocząsteczkowych jest niezbędne dla zapewnienia skutecznego i bezpiecznego leczenia pacjentów znajdujących się w omówionej powyżej sytuacji klinicznej. Ekspersi są zdania, że kwalifikacja do terapii pomostowej każdorazowo powinna się opierać na indywidualnej ocenie czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak również powikłań krwotocznych oraz powinna zostać w odpowiedni sposób uzasadniona i odnotowana w dokumentacji medycznej pacjenta. Chory powinien zostać również w odpowiedni sposób poinformowany o konieczności tego rodzaju terapii i wyrazić na nią zgodę.

WSKAZANIE II

Profilaktyka nawrotu i leczenie długoterminowe żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przy obecności przeciwwskazań do stosowania doustnych antykoagulantów

Mimo że w ostatnim okresie następują istotne zmiany związane z badaniami nad nowymi lekami przeciwkrzepliwymi, zasadniczym dotychczasowym sposobem leczenia, stosowanym powszechnie w profilaktyce wtórnej

żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej pozostaje wykorzystanie doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K (obecna rejestracja umożliwia wykorzystanie u chorych z zakrzepicą żył głębokich również rywaroksabanu — leku dotychczas jednak nierefundowanego w naszym kraju w leczeniu długoterminowym w tym wskazaniu) [32]. Skuteczność przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego pacjentów z ŻChZZ za pomocą doustnych antykoagulantów, antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumarol) potwierdzono w wielu badaniach klinicznych [32]. Mimo powszechnego stosowania leki te mają jednak liczne wady, które uniemożliwiają ich wykorzystanie u wszystkich chorych z ŻChZZ [32].

Zasadniczym problemem w przypadku stosowania doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K pozostaje ryzyko powikłań krwotocznych. Ryzyko to w istotny sposób wzrasta w przypadku konieczności wykonywania procedur inwazyjnych, w przypadku niestabilnych (wysokich) wartości INR oraz przy obecności schorzeń współistniejących lub innego rodzaju terapiach farmakologicznych zwiększających ryzyko krwawienia [32]. Kolejnym problemem istotnym z klinicznego punktu widzenia, choć w praktyce dotyczącym stosunkowo niewielkiej grupy chorych, jest oporność na leczenie antagonistami witaminy K [33]. Zgodnie z praktyką dnia codziennego, jak również zgodnie z wiedzą dotyczącą metabolizmu doustnych antagonistów witaminy K, ich stosowanie wymaga indywidualnego dobrania dawki leku, m.in. ze względu na znaczny wpływ czynników genetycznych, warunkujących efektywność leczenia [34–38]. Istnieje również pewna grupa pacjentów, u których nie ma możliwości uzyskania terapeutycznych poziomów antykoagulacji z powodu genetycznie uwarunkowanej oporności [33]. Obecność polimorfizmów genu reduktazy epoksydowej witaminy K (VKORC1) zmienia farmakodynamikę, a genu cytochromu P450 (CYP) 2C9 — farmakokinetykę antyvitamin K [39–42]. Haplotypy VKORC1*3 i VKORC1*4 powodują częściową oporność, a skutkiem obecności niektórych mutacji genu VKORC1 może być częściowa lub całkowita oporność na warfarynę i acenokumarol. Dawka warfaryny niezbędna dla utrzymania INR w zakresie 2,0–3,0 u pacjenta z mutacją Arg58–Tyr wynosi 32–36 mg/d., a w przypadku mutacji Leu128–Arg przekracza 45 mg/d. [34, 37, 39, 41]. Z obecnością mutacji Val45–Ala lub Asp36–Tyr wiąże się całkowita oporność na leki z grupy antagonistów witaminy K [42, 43].

Kolejnym zagadnieniem związanym z leczeniem antagonistami witaminy K jest również ryzyko wiążące się ze stosowaniem tych leków podczas ciąży. Ze względu na ryzyko embriopatii, jak również potencjalne powikłania krwotoczne antagonistów witaminy K nie powinno

się stosować w leczeniu zakrzepicy żył głębokich u pacjentek ciężarnych [44].

Przyjmując, zgodnie z dotychczasowymi wytycznymi, że doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K pozostają jednym z zasadniczych sposobów przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego u pacjentów po epizodzie zakrzepicy żył głębokich, w pewnych sytuacjach klinicznych ich stosowanie może się jednak okazać bardzo ryzykowne lub wręcz niemożliwe (np. pacjent z wysokim ryzykiem krwawienia, chory z uszkodzeniem lub marskością wątroby, pacjentka ciężarna) [45]. W tych przypadkach konieczny jest alternatywny sposób leczenia mający na celu zwiększenie bezpieczeństwa chorego i ograniczenie liczby powikłań. Sytuacja ta dotyczy zdecydowanej mniejszości chorych, pacjenci ci nie powinni jednak zostać pozbawieni możliwości, jakie daje w przewlekłym leczeniu ŻChZZ stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych. Jeszcze raz należy podkreślić w tym miejscu, że wykorzystanie HDCz w terapii przewlekłej dotyczy sytuacji szczególnych i nie powinno być ekstrapolowane na całą populację chorych wymagających leczenia z powodu zakrzepicy żył głębokich. Podobne uwagi dotyczą czasu prowadzenia przewlekłej terapii HDCz, który powinien być każdorazowo ograniczony jedynie do okresu, kiedy stosowanie leków doustnych pozostaje przeciwwskazane. W pewnych sytuacjach klinicznych, zwłaszcza w przypadku wielu przeciwwskazań do leczenia doustnymi antagonistami witaminy K, stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych będzie jednak stanowić jedyną znaną, bezpieczną i skuteczną alternatywę [32]. Nowe doustne antykoagulanty (z grupy inhibitorów czynnika Xa) być może rozwiążą niektóre z problemów związanych ze stosowaniem antagonistów witaminy K (niestabilny poziom INR, oporność na doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K), ale w wielu przypadkach nie będą mogły być nadal bezpiecznie stosowane [46]. Dotyczy to w szczególności chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, jak również leczenia ŻChZZ u pacjentek ciężarnych [46].

Dotychczasowe doświadczenia (mimo braku w ChPL heparyn drobnocząsteczkowych wskazania „profilaktyka wtórna ŻChZZ”, z wyjątkiem profilaktyki wtórnej u chorych onkologicznych) dowodzą możliwości skutecznego zastosowania HDCz w przypadku konieczności przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego w podgrupie pacjentów niemogących stosować leków doustnych [32].

Profilaktyka wtórna ŻChZZ z użyciem HDCz była dotychczas przedmiotem 17 randomizowanych badań klinicznych [47–64], które objęły ponad 4000 chorych, oraz 5 metaanaliz [65–69]. Wykonane badania różniły się pod względem badanej HDCz, czasu trwania leczenia

(3–6 miesięcy), a także dawki heparyny [47–64]. Zróznicowane były również grupy badanych pacjentów pod względem czynników ryzyka nawrotu choroby, a zwłaszcza odsetka pacjentów z zakrzepicą w przebiegu choroby nowotworowej.

W początkowej fazie badań odnoszących się do wykorzystania HDCz w profilaktyce wtórnej stosowano dawki zbliżone do dawek profilaktycznych. W badaniu, które przeprowadzili Pini i wsp., w profilaktyce wtórnej zastosowano enoksaparynę w dawce 4000 j.m. raz dziennie, w badaniach Das i wsp. oraz Hamanna i wsp. podawano dalteparinę w dawce 5000 j.m./d. [47, 48, 60]. We wszystkich 3 badaniach grupę kontrolną stanowili chorzy leczeni doustnymi antykoagulantami z grupy antagonistów witaminy K. W kolejnych badaniach stosowano dawki porównywalne z wykorzystywanymi wcześniej lub większe, włącznie do pełnej dawki terapeutycznej w leczeniu przewlekłym [49–59, 61]. Polskie badanie przeprowadzone przez Łopaciuka i wsp., porównujące stosowanie acenokumarolu i nadroparyny w profilaktyce wtórnej przez okres 3 miesięcy, wykazało, że nadroparyna w dawce 85 j.m./kg podawana raz dziennie była równie skuteczna i bezpieczna jak doustny antykoagulant [50]. W badaniach stosowano też pełne dawki lecznicze, których skuteczność w zapobieganiu nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej udowodniono szczególnie w przypadku zakrzepicy związanej z chorobą nowotworową [61–64].

W metaanalizie loro i wsp. obejmującej 7 badań (1379 chorych) przeprowadzonych do 2003 r. skuteczność 3-miesięcznej terapii HDCz chorych z ŻChZZ okazała się porównywalna z wynikami leczenia doustnym antykoagulantem, wykazując równocześnie trend w kierunku mniejszego odsetka nawrotów ŻChZZ (OR 0,66; 95% CI 0,41–1,07), jak również mniejszego odsetka dużych powikłań krwotocznych (OR 0,45; 95% CI 0,18–1,11) [65]. W opublikowanej w 2006 r. analizie 11 badań odnoszących się do zastosowania HDCz w leczeniu przewlekłym ŻChZZ Ferreti i wsp. przeanalizowali wyniki leczenia 2907 chorych randomizowanych w ramach 11 badań klinicznych [67]. W trakcie stosowania HDCz zanotowano mniejszy odsetek nawrotów objawowej ŻChZZ w grupie leczonych heparyną w stosunku do pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty (RR, 0,63; 95% CI, 0,47 to 0,83; $p = 0,001$). Wiązało się to szczególnie ze spadkiem nawrotów ŻChZZ w grupie pacjentów z zakrzepicą w przebiegu choroby nowotworowej (6,5% w grupie leczonej HDCz i 12,6% w grupie przyjmującej leki doustne) [67].

Wyjątkową skuteczność HDCz w zapobieganiu epizodom nawrotów ŻChZZ u chorych onkologicznych potwierdzono w badaniach dedykowanych tej grupie

pacjentów i stała się ona podstawą rejestracji w tym wskazaniu [61, 64]. Rejestracja we wskazaniach odnoszących się do leczenia pacjentów z zakrzepicą związaną z chorobą nowotworową zawęża jednak istotnie możliwość stosowania leku refundowanego u pacjentów, u których w przewlekłej terapii ŻChZZ brak możliwości wykorzystania innych dostępnych metod. Jak wspomniano wcześniej, odmienne schematy dawkowania, zróżnicowane populacje oraz różny czas leczenia poszczególnymi HDCz pozostawiają to wskazanie nadal poza dokumentami rejestracyjnymi. W uzasadnionych przypadkach brak jednak niejednokrotnie innego niż HDCz, możliwego do zastosowania, a przede wszystkim bezpiecznego sposobu leczenia, którego stosowanie byłoby zgodne z aktualną wiedzą medyczną.

Przedmiotem opublikowanej przez Romera-Villegas i wsp. w 2010 roku analizy wyników 17 dotychczas wykonanych randomizowanych badań klinicznych była grupa 4002 chorych z ŻChZZ, w tym 1957 pacjentów, u których nie stwierdzano choroby nowotworowej [69]. W 5 spośród badań obejmujących osoby bez choroby nowotworowej stosowano dawkę leczniczą HDCz w okresie 3–6 miesięcy, w pozostałych 4 badaniach HDCz podawano w dawce profilaktycznej. W przeprowadzonej analizie nie wykazano istotnych różnic pod względem odsetka nawrotów ŻChZZ pomiędzy grupą otrzymującą heparyny a pacjentami leczonymi doustnymi antagonistami witaminy K (odsetek nawrotów po 12 miesiącach wyniósł 8,3% w grupie leczonych HDCz w dawkach leczniczych i 7,6% w grupie leczonych doustnym antykoagulantem). Autorzy nie wykazali również istotnych różnic w zakresie wyników w przypadku stosowania w profilaktyce wtórnej dawki profilaktycznej, pośredniej lub pełnej dawki terapeutycznej, o ile u chorego nie występowała zakrzepica związana z chorobą nowotworową. We wnioskach autorzy stwierdzają, że 3–6 miesięczne leczenie HDCz jest postępowaniem bezpiecznym w przewlekłym leczeniu chorych z zakrzepicą żył głębokich. W przypadku pacjentów onkologicznych skuteczność dawki terapeutycznej przewyższa w zakresie redukcji odsetka nawrotów stosowanie w tym wskazaniu dawki odpowiadającej dawce profilaktycznej.

Istotną z punktu widzenia klinicznego obserwacją wynikającą z wykonanych prospektywnych badań klinicznych oraz metaanalizy Romera-Villegas i wsp. jest również przebieg rekanalizacji zmienionych zakrzepowo żył głębokich po 3 miesiącach leczenia. Przebadana pod tym względem populacja poddana ocenie w ramach 6 dużych prób klinicznych liczyła łącznie 1006 chorych [48, 49, 52, 54, 56, 57]. Wykazano w nich korzystny wpływ HDCz na redukcję wielkości zakrzepu odnoszącą się do szybszej rekanalizacji.

Analiza badań, w których oceniono profil bezpieczeństwa przy stosowaniu w profilaktyce wtórnej HDCz w dawkach terapeutycznych, sugeruje pewną przewagę tej grupy leków nad antagonistami witaminy K w leczeniu przewlekłym. W okresie 3-miesięcznej obserwacji w grupie leczonej HDCz duże krwawienia zaobserwowano u 16 spośród 856 chorych (1,9%), natomiast w grupie stosującej doustne antykoagulanty — u 30 spośród 853 (3,5%) — różnica ta nie była jednak istotna statystycznie [52, 53, 55–57]. Obserwacje te potwierdza metaanaliza Romera-Villegas i wsp., wykazując istotną statystycznie przewagę HDCz nad doustnymi antykoagulantami z grupy antagonistów witaminy K, mierzoną liczbą dużych krwawień w terapii długotrwałej w całej analizowanej populacji [69].

Podkreślając jeszcze raz, że w odniesieniu do obecnej wiedzy i zaleceń zasadniczym sposobem prowadzenia farmakologicznej profilaktyki wtórnej ŻChZZ jest stosowanie leków doustnych, w przypadku zaś przeciwwskazań do tego rodzaju leczenia uzasadnione i konieczne staje się zastosowanie HDCz. Zdaniem członków Grupy Ekspertów, metoda ta powinna być jednak stosowana wyłącznie w sytuacji wyczerpania innych możliwości terapeutycznych, w przypadku przeciwwskazań do stosowania leków doustnych lub też nieskuteczności dotychczasowego leczenia.

Podsumowując, na podstawie aktualnej wiedzy medycznej członkowie Grupy Ekspertów widzą konieczność dostępności refundacyjnej heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniu profilaktyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i leczenie długoterminowe w przypadku przeciwwskazań do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych z grupy antagonistów witaminy K lub oporności na te leki. Wśród znanych przeciwwskazań do leczenia antagonistami witaminy K wymagających stosowania heparyny drobnocząsteczkowej eksperci wymieniają stosowanie antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K u chorych wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych oraz konieczność przewlekłego leczenia ŻChZZ u kobiet w ciąży.

W odniesieniu do badań nad zastosowaniem nowych leków antykoagulacyjnych i dostępnych rejestracji we wskazaniu leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej alternatywą dla stosowania antagonistów witaminy K mogą być również nowe leki przeciwkrzepliwie, obecnie rywaroksaban (z wyjątkiem pacjentek ciężarnych). Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, eksperci wyrażają zatem opinię, że w przypadku niestabilności poziomu INR o nieustalonej przyczynie, w tym genetycznie

uwarunkowanej tendencji do dużej zmienności tego parametru, czy też oporności na doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K, stosowanie HDCz w profilaktyce nawrotu i długoterminowym leczeniu ŻChZZ powinno mieć miejsce jedynie w przypadku braku możliwości zastosowania innych metod terapeutycznych.

Zdaniem ekspertów, każdorazowa kwalifikacja do leczenia antykoagulacyjnego w profilaktyce wtórnej ŻChZZ przy użyciu HDCz powinna się opierać na indywidualnej ocenie czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak również na ocenie ryzyka powikłań krwotocznych i innych przeciwwskazań. Postępowanie to powinno zostać również za każdym razem w odpowiedni sposób uzasadnione i odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta. Chory powinien zostać również w odpowiedni sposób poinformowany o konieczności tego rodzaju terapii i wyrazić na nią zgodę.

WSKAZANIE III

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z unieruchomieniem kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej

Unieruchomienie związane z doznanymi obrażeniami, jak również stwierdzone u pacjenta obrażenia kończyny dolnej są zaliczane do istotnych czynników ryzyka zakrzepicy żył głębokich. Opublikowane przez Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne „Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu” zwracają szczególną uwagę środowiska ortopedycznego na problem profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych po obrażeniach urazowych, w tym obrażeniach kończyn dolnych [70]. Na podstawie prospektywnych badań flebograficznych żył kończyn dolnych odsetek bezobjawowej zakrzepicy żył głębokich u chorych unieruchomionych w opatrunku gipsowym zawiera się, przy braku profilaktyki przeciwzakrzepowej, w zakresie 10–45% [71]. W grupie chorych ze złamaniem kończyny dolnej leczonych nieoperacyjnie w unieruchomieniu gipsowym częstość powikłań zakrzepowych wzrasta wraz ze zbliżaniem się miejsca złamania do stawu kolanowego [72–84]. Powikłania zakrzepowe są spotykane nie tylko u pacjentów leczonych w powo du złamania kończyny, dotyczą również chorych z obrażeniami tkanek miękkich kończyn dolnych (7–36%) [71, 82, 84].

Mimo że w codziennej praktyce klinicznej znacznie częściej mamy do czynienia z przypadkami bezobjawowej

zakrzepicy żył głębokich w grupie pacjentów z izolowanym obrażeniem kończyny dolnej, nie powinno to jednak uspić czujności lekarza. Abelseth u pacjentów po złamaniach kończyny dolnej poniżej stawu biodrowego leczonych za pomocą unieruchomienia gipsowego zanotował aż 4% przypadków jawnej klinicznie zatorowości płucnej [72]. Według innych prac, unieruchomienie spowodowane uszkodzeniem ścięgna Achillesa było przyczyną 2,7–6,3% przypadków objawowej ŻChZZ, a zgodnie z wykonanymi analizami opartymi na badaniach obrazowych, ryzyko ŻChZZ w przypadku przerwania ścięgna Achillesa jest przynajmniej takie samo jak w przypadku złamania kości podudzia [71, 81, 82, 84, 85].

Na częstość rozpoznawania zakrzepicy żył głębokich wpływa zarówno przyjęta metoda diagnostyczna (badanie kliniczne, USG — dupleks dopler, flebografia) [78–84, 86], jak i obecność innych czynników ryzyka niż przebyty uraz czy też zastosowane unieruchomienie gipsowe [77, 82, 83]. Ze względu na charakter urazu, rodzaj doznanych obrażeń (złamania kości, obrażenia tkanek miękkich, uszkodzenia ścięgien), jak również współistniejące czynniki ryzyka (wiek, choroby współistniejące, przebyte wcześniej epizody ŻChZZ i inne) grupa pacjentów z izolowanymi urazami kończyn jest niejednorodna pod względem zarówno klinicznym, jak i ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Problem ten oddziałuje także w istotny sposób na dostępność badań odnoszących się do wyników aktywnej profilaktyki farmakologicznej w tej grupie pacjentów [71–85].

Analiza dotychczas wykonanych randomizowanych badań klinicznych dedykowanych profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych z obrażeniami kończyny dolnej, leczonych w unieruchomieniu gipsowym dowodzi, że stosowanie HDCz wpływa na redukcję odsetka zakrzepicy żył głębokich w tej grupie pacjentów, zwłaszcza w zakresie przypadków zakrzepicy bezobjawowej [78–82, 86]. Niejednorodny charakter grup chorych, różnice metodologiczne (m.in. w zakresie metod diagnostycznych), różne rodzaje doznanych obrażeń, jak również odsetek chorych bardzo wysokiego ryzyka (często wyłączanych z badania) utrudniają jednak zdefiniowanie grupy pacjentów odnoszących największe korzyści z profilaktyki farmakologicznej w tym wskazaniu [71, 85, 87–91]. Wytyczne *American College of Chest Physicians* z 2012 r. kwestionują rutynowe stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej w grupie pacjentów z izolowanym urazem kończyny dolnej w odcinku poniżej kolana [85]. Równocześnie jednak autorzy powyższych wytycznych zauważają fakt, że dotychczasowe prospektywne randomizowane badania kliniczne odnoszą się do heterogennej grup chorych oraz zróżnicowanego sposobu i czasu unieruchomienia; nie obejmują one zwy-

kle pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, którzy w największym stopniu mogą odnieść korzyści z prowadzenia postępowania profilaktycznego [85].

W analizie Cochrane, odnoszącej się do 6 dotychczas wykonanych randomizowanych badań klinicznych spełniających odpowiednie kryteria metodologiczne, którą opublikowali Testroote i wsp. [92], ocenie poddano wyniki leczenia 1536 chorych leczonych zachowawczo za pomocą unieruchomienia kończyny dolnej. Okres pourazowego unieruchomienia w gipsie lub ortezie w analizowanych badaniach wynosił 14–44 dni, z większości badań wyłączono jednak chorych z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym osoby z aktywną chorobą nowotworową oraz pacjentów po przebyciu epizodzie ŻChZZ. Powikłania zakrzepowe w grupie kontrolnej, nieotrzymującej HDCz, dotyczyły 4,3–40% pacjentów, przy zróżnicowanym czasie i zakresie unieruchomienia [92]. W 4 badaniach ocenie poddano niejednorodną pod względem doznanych obrażeń populację chorych (złamania, obrażenia tkanek miękkich), w 2 innych analizowano wyniki stosowania profilaktyki farmakologicznej zaleconej po ściśle zdefiniowanej sytuacji klinicznej (złamanie kostek, przerwanie ciągłości ścięgna Achillesa). Jak wynika z przeprowadzonej analizy, profilaktyka przeciwzakrzepowa przy użyciu HDCz korzystnie wpływała na spadek udokumentowanych w badaniach obrazowych powikłań zakrzepowych w zakresie żył kończyn dolnych u chorych unieruchomionych w opatrunku gipsowym lub ortezie — NNT (*number needed to treat*) = 13 [92]. Dotyczyło to również pacjentów leczonych za pomocą unieruchomienia z powodu złamań kończyny dolnej.

Etema i wsp., analizując ten sam materiał (6 prospektywnych badań klinicznych z randomizacją), potwierdzili spadek ryzyka zakrzepicy żył głębokich w przypadku stosowania profilaktyki HDCz u chorych z unieruchomieniem kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie, z 17,1% do 9,6% [93]. Także ci autorzy zwracają uwagę na zróżnicowanie analizowanych populacji pacjentów, jak również na fakt, że redukcja odsetka powikłań zakrzepowych dotyczyła przede wszystkim udokumentowanej w badaniu obrazowym asymptomatycznej zakrzepicy żył głębokich. Korzystny wpływ profilaktyki przeciwzakrzepowej odnosił się również do spadku częstości zakrzepicy proksymalnej (3,3% bez profilaktyki vs 1,3% — heparyna drobnocząsteczkowa) [93]. Nokes i Kennan, odnosząc się do wyników 6 wspomnianych prospektywnych badań klinicznych i zwracając uwagę na znaczącą redukcję odsetka asymptomatycznych powikłań zakrzepowych u pacjentów stosujących profilaktyczne dawki HDCz, podkreślają, że ryzyko ŻChZZ w badanych grupach pacjentów może być niedoszacowane, ponieważ

w większości przypadków z badań wyłączono chorych z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych [94]. Autorzy ci sugerują konieczność indywidualnej oceny zagrożenia ŻChZZ u każdego pacjenta, uwzględniającej również znaczenie innych czynników ryzyka.

Problem dostępności badań oceniających duże grupy chorych, w tym obejmujących pacjentów wysokiego ryzyka, sprawił, że uszczegółowione zalecenia odnoszące się do zasad stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z unieruchomieniem gipsowym z powodu doznanych obrażeń kończyny dolnej w odcinku poniżej kolana są dostępne jedynie w niektórych krajach, w tym w Polsce [70, 71, 85, 95].

Zasadność profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych potwierdza stanowisko ujęte w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego opowiadające się za jej stosowaniem u chorych z izolowanymi obrażeniami kończyn dolnych leczonych w unieruchomieniu gipsowym [70, 91]. U chorych leczonych nieoperacyjnie z powodu złamań w obrębie kończyn dolnych z unieruchomieniem w opatrunku gipsowym lub ortezie, które obejmuje dwa lub więcej segmentów kończyny (stopę, podudzie, udo), zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej przez cały czas trwania unieruchomienia i przez 5–7 dni po jego usunięciu [70]. Zalecenia PTOiT odnoszące się do leczenia obrażeń kończyn dolnych za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego znalazły również swoje potwierdzenie w kolejnej aktualizacji „Polskich Wytycznych Profilaktyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-zatorowej” (2012 r.) oraz kolejnej aktualizacji „Konsensusu Polskiego” [7, 8]. Eksperti biorący udział w opracowaniu Polskich Wytycznych Profilaktyki i Leczenia ŻChZZ sugerują stosowanie HDCz w dawce profilaktycznej do czasu zdjęcia opatrunku gipsowego lub ortezy, w szczególności u chorych ze złamaniem bliższego odcinka kości piszczelowej oraz u chorych w wieku podeszłym i/lub otyłych (poziom rekomendacji — 2C) [8]. Członkowie zespołu redakcyjnego „Konsensusu Polskiego” sugerują stosowanie HDCz w tym wskazaniu zarówno przez czas trwania unieruchomienia, jak i 5–7 dni po jego usunięciu [7]. Twórcy powyższego dokumentu podkreślają również, że w chwili obecnej brak jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na istotne różnice dotyczące efektywności i bezpieczeństwa stosowania poszczególnych HDCz w dawkach profilaktycznych w tym wskazaniu [7]. Rekomendacje NICE (*National Institute of Clinical Excellence*) z 2010 r. odnoszące się do brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej zalecają rozważenie stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z unieruchomieniem kończyn dolnych po wcześniejszym przeanalizowaniu

korzyści dla chorego oraz ryzyka stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w określonej sytuacji klinicznej, jak również po przedstawieniu ich pacjentowi [95]. Lekiem proponowanym w zaleceniach NICE pozostaje HDCz (w przypadku niewydolności nerek HNF) [95].

Jednym z istotnych zastrzeżeń odnoszących się do badań oceniających skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą HDCz w omawianym wskazaniu jest fakt redukcji najczęściej bezobjawowych postaci choroby w populacji stosującej profilaktykę [71, 85]. Badania te, ze względu na krótki okres obserwacji, nie dotyczą jednak ryzyka następstw choroby w okresie obserwacji odległej, i to zarówno w zakresie objawowych postaci ŻChZZ, jak i występowania zespołu pozakrzepowego [96–101].

W zależności od przyjętej metody oceny, zespół pozakrzepowy może dotyczyć 10–70% chorych po epizodzie zakrzepicy żył głębokich, pojawiając się niejednokrotnie w okresie odległym (kilka lat) po przebytej zakrzepicy [95–100]. Zgodnie z obserwacjami Siragusa i wsp., w przypadku bezobjawowej zakrzepicy żył głębokich po alloplastyce stawu biodrowego i kolanowego zespół pozakrzepowy może dotyczyć aż 24% przypadków [87]. Według innych doniesień, odsetek ten może być jeszcze wyższy, sięgając nawet 47–88% [98, 99, 101].

Duże nadzieje w chirurgii ortopedycznej budzi stosowanie nowych leków przeciwkrzepiających [102, 103]. Dotychczas brak jednak badań odnoszących się do ich skuteczności we wskazaniu pourazowe unieruchomienie gipsowe kończyny dolnej. Obecnie trwają pierwsze badania dotyczące parenteralnie stosowanego pentasacharydu (fondaparinuksu) w tym wskazaniu [badanie FONDACAST: fondaparinuks 2,5 mg vs nadroparyna 0,3 ml — pacjenci wymagający unieruchomienia w okresie 21–45 dni z powodu izolowanych obrażeń kończyn w odcinku poniżej kolana (leczenie zachowawcze): www.trialresultscenter.org] [85]. Fakt braku badań odnoszących się do innych leków, w tym nowych doustnych antykoagulantów z grupy inhibitorów czynnika X lub czynnika II, w tej sytuacji klinicznej sprawia, że lekiem z wyboru w omawianym wskazaniu pozostaje nadal HDCz w dawkach profilaktycznych.

Jak wiadomo z dotychczasowych badań, nawet w trakcie stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej może dojść do powikłań zakrzepowych, a konieczność oceny korzyści i ryzyka stosowanej profilaktyki to jeden z najistotniejszych elementów postępowania terapeutycznego [85]. Podobne stanowisko dotyczy analizy wskazań i przeciwwskazań do podawania dawek leczniczych leków antykoagulacyjnych. Ekspersi uważają, że w przypadku podejmowania decyzji o leczeniu antykoagulacyjnym z powodu podejrzenia ŻChZZ wymagane

jest podjęcie działań zmierzających do wykonania badań potwierdzających rozpoznanie. Przewlekłe leczenie antykoagulacyjne (dawki lecznicze heparyny, a następnie leków doustnych) nie powinno być zatem prowadzone bez potwierdzenia wskazań do jego stosowania w badaniach obrazowych. W przypadku, gdy nie jest możliwe doraźne wykonanie badania diagnostycznego, u chorych z wysokiego stopnia podejrzeniem klinicznym ŻChZZ członkowie Grupy Ekspertów suregują jak najszybsze rozpoczęcie leczenia, także w okresie oczekiwania na wykonanie badań diagnostycznych. Stanowisko to jest zgodne z aktualnymi wytycznymi *American College of Chest Physicians* z 2012 r. [32].

Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z unieruchomieniem kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej, członkowie Grupy Ekspertów wyrażają opinię o konieczności dostępności refundacyjnej heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach profilaktycznych w przypadku konieczności zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych. Zgodnie z dotychczas opublikowanymi doniesieniami, obrażenia kończyny, także w odcinku poniżej kolana, w tym zarówno złamania kości, jak i urazy tkanek miękkich, w istotny sposób wpływają na wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Biorąc pod uwagę dostępne piśmiennictwo oraz aktualne rekomendacje, członkowie Grupy Ekspertów widzą uzasadnienie indywidualnej oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych wynikające nie tylko z rodzaju i rozległości obrażeń kończyny dolnej, ale również ze sposobu i zakresu unieruchomienia oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dotychczasowe doniesienia dowodzą możliwości redukcji powikłań zakrzepowo-zatorowych za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych w dawce profilaktycznej u chorych unieruchomionych w opatrunku gipsowym. Ograniczona liczba badań wykonanych do chwili obecnej nie pozwala zdefiniować odrębnych zaleceń dla każdej grupy obrażeń stwierdzanych w obrębie kończyn dolnych. W odniesieniu do aktualnej wiedzy medycznej, popierając stanowisko środowiska ortopedycznego w Polsce, członkowie Grupy Ekspertów widzą uzasadnienie stosowania profilaktyki za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej w przypadku obrażeń kończyny i/lub unieruchomienia gipsowego wpływającego na wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ocena ryzyka, jak również wskazań do prowadze-

nia profilaktyki powinna mieć charakter indywidualny, a uzasadnienie do stosowania w profilaktyce heparyn drobnocząsteczkowych w tym wskazaniu należy odnotować w dokumentacji pacjenta.

WSKAZANIE IV

Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia, obecnie wskazania do refundacji odnoszące się do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych u kobiet ciężarnych obejmują wykorzystanie tej grupy leków w przypadku zaburzeń krążenia w tętnicach macicznych, opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu oraz w leczeniu poronień nawykowych — jednak jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego [4]. Dodatkowym uwzględnionym wskazaniem jest również zespół antyfosfolipidowy [4]. W pozostałych sytuacjach klinicznych, obejmujących zarówno profilaktykę, jak i leczenie ŻChZZ, brak uwzględnienia w ChPL i obowiązujących obwieszczeniach tego rodzaju wskazań w populacji pacjentek ciężarnych w istotny sposób ogranicza możliwość wykorzystania heparyn drobnocząsteczkowych u kobiet w ciąży. Podobnie jak w pozostałych wskazaniach omówionych w obecnym opracowaniu, zasadniczym problemem leżącym u podstaw braku rejestracji heparyn drobnocząsteczkowych w tej populacji jest ograniczona liczba lub też brak odpowiednich badań dedykowanych pacjentkom ciężarnym [44]. Zrozumiałe trudności wynikające z prowadzenia badań klinicznych w tej grupie sprawiają, że wyniki odpowiednich analiz randomizowanych najprawdopodobniej nigdy też nie będą możliwe do uzyskania.

Wśród leków ujętych w większości rekomendacji odnoszących się do profilaktyki i leczenia ŻChZZ znajdują się heparyna niefrakcjonowana oraz heparyny drobnocząsteczkowe [7, 8, 44].

Heparyna niefrakcjonowana może być stosowana w okresie ciąży zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce ŻChZZ [44, 104]. W przypadku obecności wskazań do leczenia antykoagulacyjnego ciąży wiąże się jednak najczęściej z koniecznością długotrwałego podawania leków przeciwkrzepliwych [7, 8, 44]. Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo HDCz wykazane w badaniach obserwacyjnych także u pacjentek ciężarnych stały się podstawą rekomendacji ich stosowania w tej grupie pacjentek [44, 104–114]. Odmiennością leczenia antykoagulacyjnego u kobiet w ciąży z zakrzepicą żył głębokich jest konieczność kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego także w pozostałym okresie ciąży, co niejednokrotnie wymaga wielomiesięcznego leczenia terapeutycznymi dawkami HDCz, dostosowanymi do masy ciała pacjentki

[8, 44, 110–114]. Zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu ŻChZZ aktualne rekomendacje *American College of Chest Physicians* z 2012 r. preferują stosowanie HDCz bardziej niż wykorzystanie HNF w populacji pacjentek ciężarnych (poziom rekomendacji 1B) [44]. Ze względu na zwykle długi czas trwania terapii (profilaktyka lub leczenie ŻChZZ), prowadzonej często w trybie ambulatoryjnym, ten sposób leczenia pozostaje zasadniczym sposobem postępowania w praktyce klinicznej [8, 44].

Mimo braku odpowiedniej jakości badań randomizowanych, które, jak wspomniano, w tej populacji byłyby niezwykle trudne do przeprowadzenia, w dostępnych badaniach obserwacyjnych wykazano nie tylko skuteczność, ale także bezpieczeństwo stosowania HDCz u kobiet w ciąży [44, 104, 105, 108–113]. W przeglądzie 64 badań klinicznych obejmujących grupę 2777 pacjentek ciężarnych, u których stosowano HDCz, ryzyko istotnych krwawień wyniosło 1,98%, z czego zaledwie 0,43% dotyczyło okresu przed porodem [110]. Z punktu widzenia potencjalnego ryzyka dla płodu oraz często długoterminowego leczenia istotne znaczenie ma również fakt, że w przeciwieństwie do doustnych antykoagulantów, antagonistów witaminy K, HDCz nie przechodzi przez łożysko [44]. Do chwili obecnej nadal brak podobnych obserwacji odnoszących się do nowych leków antykoagulacyjnych, a wytyczne ACCP wypowiadają się przeciwko stosowaniu nowych leków antykoagulacyjnych z grupy bezpośrednich doustnych inhibitorów czynnika IIa i Xa w tym wskazaniu [44].

Zator tętnicy płucnej pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów kobiet ciężarnych w krajach zachodnich, a ŻChZZ dotyczy 0,6–1,7 przypadków na 1000 kobiet w ciąży [44, 114, 115]. Związane z ciążą zmiany w organizmie kobiety, których omówienie przekracza ramy niniejszego opracowania, prowadzą do nadkrzepliwości w okresie zarówno ciąży, jak i porodu. Konsekwencją tego jest istotnie wyższe ryzyko wystąpienia ŻChZZ w trakcie ciąży w porównaniu z populacją kobiet niebędących w ciąży [44, 114].

Stosowanie leków przeciwkrzepliwych w położnictwie może być uzasadnione w następujących przypadkach [8, 44, 114, 115]:

1. Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie ciąży lub porodu
2. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u ciężarnej z wywiadem obciążonym zakrzepicą i/lub udokumentowaną trombofilią
3. Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie porodu u kobiet z jej podwyższonym ryzykiem
4. Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie ciąży lub porodu

5. Kontynuacja leczenia przeciwkrzepliowego u kobiet otrzymujących z różnych przyczyn dawki terapeutyczne antykoagulantów przed ciążą (w tym u pacjentek z wszczepioną mechaniczną zastawką serca)
6. Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet z zespołem hiperstymulacyjnym
7. Poronienia nawykowe w zespole antyfosfolipidowym
8. Utraty ciąży związane z zaburzeniami przepływu maciczo-łożyskowego

Kontrowersyjne i nie do końca jednoznacznie udokumentowane jest stosowanie antykoagulantów w poronieniach nawykowych niezwiązanych z wrodzoną trombofilią.

Podstawowymi lekami stosowanymi u osób z długoterminowym wskazaniem do stosowania antykoagulantów są antagoniści witaminy K. Leki te swobodnie przechodzą jednak przez barierę łożyskową i oddziałują bezpośrednio na płód [44, 114–118]. Wykazano, że stosowanie leków z tej grupy w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się z ryzykiem wad rozwojowych u płodu [44]. Ekspozycja płodu na antagonistów witaminy K pomiędzy 6. a 12. tygodniem ciąży wiąże się z kilkuprocentowym ryzykiem niedorozwoju nosa i środkowej części twarzoczaszki, ogniskowej dysplazji nasad kości długich oraz, niezależnie od okresu ekspozycji, wad ośrodkowego układu nerwowego. Kolejne ograniczenia dotyczące stosowania antagonistów witaminy K w okresie ciąży jest ich wpływ na układ krzepnięcia zarówno matki, jak i płodu oraz związane z tym potencjalne powikłania krwotoczne. Ryzyko wad rozwojowych wyraźnie zmniejsza zamiana doustnych antykoagulantów na heparyny drobnocząsteczkowe jeszcze przed ukończeniem 6. tygodnia ciąży [44]. Dlatego też postuluje się, aby kobiety mogące zająć w ciążę i stosujące antagonistów witaminy K natychmiast po zatrzymaniu miesiączki wykonywały próbę ciążową, a w razie dodatniego wyniku zaprzestały przyjmowania leków doustnych i rozpoczęły stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej [8, 44]. Alternatywą może być również profilaktyczne zastąpienie doustnych antykoagulantów heparynami w grupie kobiet starających się o zajście w ciążę [44, 115, 118–121]. Okresem najwyższego ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych jest połóg, czyli okres około 4–6 tygodni po porodzie [44, 122]. W przypadku dużego ryzyka zakrzepicy lub jej nawrotu stosowanie antykoagulantów konieczne jest także po porodzie, co się wiąże z istotnie podwyższonym ryzykiem ŻChZZ w tym czasie [8, 44, 114]. Kobiety, u których w okresie ciąży wystąpiła ŻChZZ, powinny otrzymywać antykoagulanty przez cały okres połogu, przy czym łączny czas podawania leków w ciąży i po porodzie nie powinien być krótszy niż 3 miesiące [32, 44].

Obecnie rekomendacje ACCP, podobnie jak najnowsze „Polskie Wytyczne Profilaktyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej” (Aktualizacja 2012 r.) odnoszą się również do sytuacji klinicznych, w których uzasadnione jest stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentki ciężarnej niestosującej wcześniej przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego — według ekspertów ACCP, grupą leków najbardziej zalecanych w tym wskazaniu są HDCz [8, 44]. Farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna dotyczyć w szczególności kobiet w ciąży z umiarkowanym i wysokim ryzykiem nawrotu ŻChZZ (w tym pacjentek po wcześniejszym epizodzie zakrzepicy związanej z ciążą lub stosowaniem estrogenów oraz pacjentek po zakrzepicy idiopatycznej lub związanej z występowaniem trombofilii) [8, 44]. Stosowanie leczenia antykoagulacyjnego w przypadku tego rodzaju wskazań powinno obejmować cały okres ciąży, jak i stosowanie leków przeciwkrzepliwych w ciągu co najmniej 6 tygodni po porodzie. Szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania profilaktycznego u pacjentek ciężarnych definiują aktualne „Wytyczne Profilaktyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej” (Aktualizacja 2012), przyjęte i rekomendowane zarówno przez biorących udział w ich powstaniu ekspertów, jak i sygnatariuszy, wśród których należy wymienić Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia oraz Towarzystwo Promocji Jakości w Ochronie Zdrowia [8].

Wskazania do profilaktyki farmakologicznej za pomocą HDCz istnieją również u ciężarnych, u których co prawda nie występowały wcześniej epizody zakrzepowo-zatorowe, ale które mają udokumentowaną trombofilię związaną z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych (np. niedobór antytrombiny, homozygota czynnika V Leiden lub homozygota mutacji G20210A genu protrombiny czy też obecność podwójnej mutacji: heterozygota czynnika V Leiden + heterozygota mutacji genu protrombiny G20210A). Oczywiście, profilaktyka taka powinna być kontynuowana do ukończenia okresu połogu [8, 44, 114, 122–131].

Ryzyko wystąpienia ŻChZZ w czasie połogu zależy w dużym stopniu również od sposobu ukończenia ciąży. Ryzyko to, które po porodzie fizjologicznym jest mniejsze od 1/1000, wzrasta po cięciu cesarskim do wartości 18/1000. Jest ono wyraźnie podwyższone w grupie kobiet z dodatkowymi czynnikami obciążającymi. Obecność jednego dużego czynnika ryzyka, dwóch czynników mniejszych lub jednego czynnika małego u rodzącej z nagłymi, śródporodowymi wskazaniami do cięcia cesarskiego wiąże się z przeszło 3-procentowym ryzykiem zakrzepicy i stanowi wskazanie do wdrożenia profilaktyki HDCz lub metodami mechanicznymi. U po-

łożnic z licznymi czynnikami ryzyka powinno się stosować zarówno HDCz, jak i pończochy o stopniowanym ucisku i/lub przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych [8, 44, 114, 132–134].

Uzasadniona jest również celowość stosowania heparyn u pacjentek z ciężkimi postaciami zespołu hiperstymulacyjnego — w grupie chorych z tym zespołem podwyższone jest ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepicy zarówno żyłnej, jak i tętniczej. Zaleca się, aby pacjentki te były poddawane profilaktyce przy użyciu HDCz przez okres co najmniej 3 miesięcy od momentu ustąpienia objawów zespołu hiperstymulacyjnego [44].

Wśród wskazań do stosowania HDCz w ciąży należy wymienić jeszcze jedno, niezwykle istotne, dotyczące stosowania dawek leczniczych heparyn drobnocząsteczkowych w sytuacji ciąży u pacjentki po wszczępieniu mechanicznej zastawki serca wymagającej przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego [8, 44, 115, 116]. Stosowanie HNF w tym wskazaniu jest możliwe zwykle jedynie w populacji pacjentek hospitalizowanych. Z drugiej strony przyjmowanie doustnych leków antykoagulacyjnych wiąże się z istotnym ryzykiem dla płodu, przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży, oraz powikłaniami krwotocznymi w trakcie trwania ciąży i w okresie okołoporodowym [44]. Z tego powodu u znacznej części pacjentek po wszczępieniu mechanicznej zastawki serca HDCz znajduje zastosowanie w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych wynikających z konieczności prowadzenia leczenia antykoagulacyjnego z powodu wcześniej implantowanej mechanicznej zastawki serca [44]. Dotyczyć to może okresu pierwszego trymestru oraz okresu przed porodem lub też całego czasu trwania ciąży. Stosowanie HNF wiąże się ze wzrostem ryzyka zakrzepicy zastawki, a także trombocytopenii i osteoporozy. Ostatnie doniesienia sugerują większą skuteczność HDCz pod warunkiem regularnego oznaczania stężenia antyXa [115, 116, 135].

Podsumowując, autorzy opracowania, jak również wymienieni Konsultanci Krajowi i przedstawiciele Towarzystw Naukowych widzą konieczność pilnego rozszerzenia wskazań refundowanych w zakresie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych o profilaktykę i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży i połogu.

Spśród przyczyn niezwiązanych bezpośrednio z powikłaniami położniczymi zator tętnicy płucnej pozostaje nadal główną przyczyną zgonów pacjentek ciężarnych. W odniesieniu do dostępnej aktualnej wiedzy postępowanie profilaktyczne oraz lecznicze w tej populacji opiera się na stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej i heparyny drobnocząsteczkowej. Ze względu na wysoki profil bezpie-

czeństwa, jak również zwykle ambulatoryjny tryb prowadzenia terapii, heparyny drobnocząsteczkowe są, zdaniem ekspertów, zasadniczym sposobem leczenia antykoagulacyjnego w tej populacji. Brak rejestracji, a także informacji odnoszących się do wykorzystania nowych leków antykoagulacyjnych w tym wskazaniu sprawia, że heparyny pozostają zasadniczym sposobem profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży. Eksperci zwracają również uwagę, że ze względu na specyfikę omawianej grupy (pacjentek w ciąży) kontrolowane badania randomizowane mogą nie być dostępne również w przyszłości. Wskazania do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych powinny być każdorazowo analizowane pod kątem potencjalnych korzyści i ryzyka prowadzonej terapii i każdorazowo szczegółowo odnotowane w dokumentacji pacjenta, również powinny też pozostawać w zgodzie z aktualną wiedzą medyczną i obowiązującymi wytycznymi.

Zdaniem ekspertów, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną oraz aktualnymi wytycznymi, dostęp do heparyny drobnocząsteczkowej we wskazaniu podlegającym refundacji powinny uzyskać również pacjentki ciężarne po wcześniejszej implantacji mechanicznej zastawki serca, wymagające przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego w okresie ciąży.

Przedstawione stanowisko Grupy Ekspertów, konsultowane z Towarzystwami Naukowymi oraz Konsultantami Krajowymi, nie wyczerpuje wszystkich sytuacji, w jakich konieczne bywa zastosowanie HDCz w razie braku alternatywnych sposobów leczenia. Dokument został przygotowany w celu zwrócenia uwagi Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, jak również środowiska medycznego na problem, z jakim po wejściu w życie nowej ustawy spotykają się zarówno lekarze, jak i pacjenci. Zdaniem członków Grupy Ekspertów oraz wymienionych w dokumencie Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych poszczególnych specjalności, brak refundacji HDCz w wymienionych powyżej wskazaniach w istotny sposób ogranicza możliwości bezpiecznego i skutecznego leczenia pacjentów w naszym kraju. Eksperci zdają sobie sprawę z kosztów refundacji tej grupy leków, uważają jednak, że powinny być one stosowane jedynie w sytuacjach, gdy jest to niezbędne i prawidłowo udokumentowane. Z tego powodu autorzy dokumentu stoją na stanowisku, że nie tylko ograniczenia ustawowe, ale przede wszystkim właściwa edukacja środowiska medycznego, stworzenie zasad i wytycznych odnoszących się do stosowania terapii

opartych na aktualnej wiedzy medycznej oraz dobrze udokumentowanych badaniach w istotny sposób mogą ograniczyć nieuzasadnione stosowanie leków, niezgodne z dokumentami rejestracyjnymi i uznanymi wskazaniami. Ekspersi są zdania, że wspólne działania Ministerstwa Zdrowia, NFZ i środowiska medycznego dotyczące określenia aktualnych potrzeb pacjentów leczonych w naszym kraju w zakresie dostępności refundacyjnej leków (w tym HDCz) mogą przynieść istotne korzyści odnoszące się do ograniczenia kosztów zarówno nieuzasadnionych terapii, jak i powikłań (oraz ich leczenia) wynikających z niezastosowania postępowania koniecznego w wielu sytuacjach klinicznych. Wśród propozycji obniżenia całkowitych kosztów leczenia antykoagulacyjnego należy także umieścić propozycję stworzenia systemu poradni antykoagulacyjnych w naszym kraju — podobne systemy poradni dedykowanych tego rodzaju terapii funkcjonują z powodzeniem w wielu państwach.

Autorzy dokumentu popierają wniosek rozszerzenia wskazań do refundacji heparyn drobnocząsteczkowych na omówione w opracowaniu wskazania, niezbędne do bezpiecznego i zgodnego z aktualną wiedzą medyczną leczenia chorych w naszym kraju.

Piśmiennictwo

1. Ustawa o refundacji środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dziennik Ustaw nr 122 poz 698, ustawa z dnia 12 maja 2011.
2. Ustawa o zmianie ustawy o o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dziennik Ustaw pozycja 95, ustawa z 25 stycznia 2012.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r — www.mz.gov.pl.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. — www.mz.gov.pl.
5. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry z dnia 5 grudnia 1996 r. Dziennik Ustaw 1997, nr 28, poz. 152.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al (2012) Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest; 141: e326–e350S.
7. Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” — aktualizacja 2011. Acta Angiol 2011; supl. A.
8. Polskie Wytyczne Profilaktyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo Zatorowej Aktualizacja 2012. Medycyna Praktyczna 2012; wyd. specjalne.
9. Urbanek T (2008) Leczenie przeciwkrzepliwie w okresie okołoperacyjnym u chorych stosujących doustne antykoagulanty — bridging therapy. Acta Angiol; 14: 111–124.
10. Heit JA (2001) Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. J Thromb Thrombolysis; 12: 81–87.
11. Douketis JD, Berger PB, Donn AS et al (2008) The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest; 133: 299–339.
12. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Europace; 14: 1385–1413.
13. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Kaatz S (2003) Anticoagulation of pregnant woman with mechanical heart valves. Arch Intern Med; 163: 694–698.
14. Dunn AS, Turpie AGG (2003) Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systemic review. Arch Intern Med; 163: 901–908.
15. Ickx BE, Steib A (2006) Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists. Can J Anaesth; 53 (supl.): S113–S122.
16. Mannucci C, Douketis JD (2006) The management of patients who require temporary reversal of vitamin K antagonists for surgery: a practical guide for clinicians. Intern Emerg Med; 1: 96–104.
17. Dunn AS, Spyropoulos AC, Sirko SP, Turpie AG (2004) Perioperative bridging therapy with enoxaparin in patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy: a multicenter cohort study. Blood; 104: 488a.
18. Kovacs MJ, Keraon C, Rodger M (2004) Single arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. Circulation; 110: 1658–1668.
19. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG (2004) Low molecular weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin. Arch Intern Med; 164: 1319–1326.
20. Ferreira I, Dos L, Tornos P et al Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. Heart 2003; 89: 527–530.
21. Jaffer AK, Madassar A, Brotman DJ (2005) Low molecular weight heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. J Thromb Thrombolysis; 20: 11–16.
22. Pengo V, Cuchini U, Denas G et al (2009) Standardized low molecular weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. Circulation; 119: 2820–2927.
23. Daniels PR, McBane RD, Litin SC et al (2009) Periprocedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valve patients. Thromb Res. 2009; 124: 300–305.
24. Katholi RE, Nolan Sp, McGuire LB (1978) The management of anticoagulation during noncardiac operations in patients with prosthetic heart valves. A prospective study. Am Heart J; 96: 163–165.
25. Mehra P, Cottrell DA, Bestegen SC et al (2000) Management of heparin therapy in high risk, chronically anticoagulated patients. J Thromb Thrombolysis; 10: 11–16.

- agulated, oral surgery patients; a review and proposed nomogram. *J Oral Maxillofac Surg*; 58: 198–202.
26. Spyropoulos AC, Turpie AGG, Dunn AS et al. (2006) for REGIMEN Investigators. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low molecular weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost*; 4: 1246–1252.
 27. Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley JS et al (2004) Costs and clinical outcomes associated with low molecular weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long term oral anticoagulant therapy. *Chest*; 125: 1642–1650.
 28. Amorowicz S, Tsilimigras K, Thomson D (2004) Cost analysis of bridging therapy with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin during temporary interruption of chronic anticoagulation. *Am J Cardiol*; 93: 509–511.
 29. Martin MT, Kuchta AM, Nutescu EA (2010) A clinician's guide to perioperative bridging for patients on oral anticoagulation. *J Pharm Pract*; 23: 303–312.
 30. Lip GYH, Durrani OM, Raidan V, Lip L, Marin F, Reuser TQ (2011) Peri-operative management of ophthalmic patients taking antithrombotic therapy. *Int J Clin Pract*; 65: 361–371.
 31. Spyropoulos AC (2010) Bridging therapy and oral anticoagulation: current and future prospects. *Curr Opin Haematology*; 17: 444–449.
 32. Kearon C, Akl E, Comerota AJ et al (2012) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 141, 2 suppl: e419S–e494S.
 33. Ageno W, Gallus A, Wittkowsky A, Crowther M, Halek E, Palareti G (2012) Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 141, 2 suppl: e445S–e485S.
 34. Milligan EA, Lenzini PA, Milligan PE et al (2007) Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood*; 110: 1511–1515.
 35. Klein TE for the International The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (2009) Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*; 360: 753–764.
 36. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y et al. (2008) Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*; 358: 999–1008.
 37. White PJ (2010) Patient factors that influence warfarin dose response. *J Pharm Pract*; 2010; 23: 194–204.
 38. Wen MS, Lee M, Chen JJ et al (2008) Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*; 84: 83–89.
 39. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA et al (2008) CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood*; 111: 4106–4112.
 40. Burmester JK, Berg RL, Glurich I et al. (2011) Absence of novel CYP4F2 and VKORC1 coding region DNA variants in patients requiring high warfarin doses *Clin Med Res*; 9: 119–124.
 41. Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM (et al.) Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. *Mayo Clin Proc*; 84: 1079–1094.
 42. Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H et al (2007) A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood*; 109: 2477–2480.
 43. Shuen AY, Wong BY, Fu L et al (2012) Evaluation of the warfarin-resistance polymorphism, VKORC1 Asp36Tyr, and its effect on dosage algorithms in a genetically heterogeneous anticoagulant clinic. *Clin Biochem*; 45: 397–401.
 44. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 141, 2 suppl: e691S–736S.
 45. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine M (2008) Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest*; 133, suppl: 257S–298S.
 46. Weitz J, Eikelboom J, Samama M (2012) New Antithrombotic Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 141, 2 suppl: e120S–e151S.
 47. Pini M, Aiello S, Manotti C et al (1994) Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*; 72: 191–197.
 48. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA et al (1996) Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg*; 20: 521–526.
 49. Gonzalez-Fajardo JA, Arriba E, Castrodaza J et al. (1999) Venographic comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*; 30: 283–290.
 50. Łopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W et al. (1999) Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*; 81: 26–31.
 51. Veiga F, Escriba A, Maluenda MP et al. (2000) Low-molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost*; 84: 559–564.
 52. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J et al (2001) Low-molecular weight heparin versus oral anticoagulant in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*; 33: 77–90.
 53. Hull RD, Pineo GF, Brant RF for the LITE Trial Investigators (2007) Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med*; 120: 72–82.
 54. Kakkar VV, Gębska M, Kadziola Z (2003) Bemiparin Investigators. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*; 89: 674–680.
 55. Hull RD, Pineo GF, Mah AF, Brant RF (2000) Long-term low molecular weight heparin treatment versus oral

- anticoagulant therapy for proximal deep vein thrombosis. *Blood*; 96: 449a.
56. Daskalopoulos ME, Daskalopoulos SS, Tzortzis E et al (2005) Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 29: 638–650.
57. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R et al (2009) A randomised open-label trial comparing long-term subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 37: 349–356.
58. Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ (2003) Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*; 89: 953–958.
59. Kuchner N, Quiroz R, McKean S, Sasahara AA, Goldhaber SZ (2005) Extended enoxaparin monotherapy for acute symptomatic pulmonary embolism. *Vasc Med*; 10: 251–256.
60. Hamann H (1999) Secondary prevention after deep venous thrombosis: low molecular weight heparin versus coumarin. *Zentralbl Chir*; 124: 24–26.
61. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al (2003) Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*; 349: 146–153.
62. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al (2002) Comparison of low molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*; 162: 1729–1735.
63. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G. for the ONCENOX Investigators (2006) Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*; 12: 389–396.
64. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, for the LITE Trial Investigators (2006) Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*; 119: 1062–1072.
65. Iorio A, Guercini F, Pini M (2003) Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*; 1: 1906–1913.
66. Van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH (2002) Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*; 1: CD002001.
67. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D et al (2006) Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest*; 130: 1808–1816.
68. Akl EA, Barba M, Rohilla S et al (2008) Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; 2: CD006650.
69. Romera-Villegas A, Cairols-Castellote MA, Vila-Coll R, Martí-Mestre X, Colomé E, Iguaz I (2010) Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Vasc Surg*; 24: 628–639.
70. Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu. *Ortop Traumatol Rehabil* (2009); 11: 86–92.
71. Geerts W, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW (2008) Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*; 133: 381–453.
72. Abelseth G, Buckley RE, Pineo GE et al (1996) Incidence of deep vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma*; 10: 230–235.
73. Bergqvist D, Lowe G (2002) Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts *Arch Intern Med*; 162: 2173–2176.
74. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP (1994) A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*; 331: 1601–1606.
75. Hjelmstedt A, Bergvall U (1968) Incidence of thrombosis in patients with tibial fractures. *Acta Chir Scand*; 134: 209–218.
76. Kudsk KA, Fabian TC, Baum S, Gold RE, Mangiante E, Voeller G (1989) Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients. *Am J Surg*; 158: 515–519.
77. Spieler U, Preter B, Brunner U (1972) Traumatic thromboses of the deep venous system in recent tibial fractures. *Schweiz Med Wochenschr*; 102: 1535–1540.
78. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W (1993) Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis*; 23, suppl 1: 20–26.
79. Lassen MR, Borris LC, NAKov RL (2002) Use of the low molecular weight heparin reviparin to prevent deep vein thrombosis after leg injury requiring immobilisation. *N Engl J Med*; 347: 726–730.
80. Lapidus LJ, Pozer S, Elvin A, Levander C, Laerfars G, Rosfors S, de Bri E (2007) Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilisation after ankle fracture surgery: a randomized, placebo controlled, double-blind study. *Acta Orthopædica*; 78: 528–535.
81. Jorgensen PS, Warming T, Hansen K et al (2002) Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res*; 105: 477–480.
82. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S et al (2007) Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of Achilles tendon rupture: a randomized, placebo controlled study. *J Orthop Trauma*; 21: 52–57.
83. Selby R, Geerts WH, Crowther MA et al (2005) A prospective cohort study of the epidemiology of symptomatic thromboembolism after isolated leg fractures distal to the knee without thromboprophylaxis. *Blood*; 106: 583.
84. Healy B, Beasley R, Weatherall M (2010) Venous thromboembolism following prolonged cast immobilisation for injury to the tendo Achillis. *J Bone Joint Surg Br*; 92: 646–650.
85. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. (2012) Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition:

- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice guidelines. *Chest*; 141: e278–e325.
86. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hieche H (1995) Thromboprophylaxis with low molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet*; 346: 459–461.
87. Siragusa S, Beltrametti C, Barone M, Piovella F (1997) Clinical course and incidence of post-thrombophlebotic syndrome after profound asymptomatic deep vein thrombosis. Results of a transverse epidemiologic study *Minerva Cardioangiol*; 45: 57–66.
88. Ageno W, Dentali F, Imberti D (2004) A survey of thrombosis prophylaxis use in patients with lower limb fractures. *Thromb Haemost*; 92: 1166–1167.
89. Selby R, Geerts W, Kreder HJ et al (2007) Clinically Important Venous Thromboembolism (CIVITE) following isolated leg fractures distal to the knee; epidemiology and prevention the D-KAF (Dalteparin in Knee and Ankle Fracture) trial. *J Thromb Haemost*; 5 suppl 2: O-T-051.
90. Urbanek T, Krasinski Z (2011) Pourazowe unieruchomienie kończyny dolnej leczonej w opatrunku gipsowym — za i przeciw profilaktyce przeciwzakrzepowej. *Ortop Traumatol Rehabil*; 13: 203–212.
91. Chmielewski D, Marczyński W, Tomkowski W et al (2011) Aktualny stan wiedzy z zakresu profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu — wybrane zagadnienia. *Acta Angiol*; 17: 11–36.
92. Testroote M, Stigter WAH, de Visser DC, Janzing HMJ (2008) Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 4: CD006681.
93. Ettema HB, Kollen BJ, Verheyen CCPM, Bulle HR (2008) Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilisation of the lower extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*; 6: 1093–1083.
94. Nokes TJ, Keenan J (2009) Thromboprophylaxis in patients with lower limb immobilisation — review of current status. *Br J Haematol*; 146: 361–368.
95. National Institute of Clinical Excellence (NICE): reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital — clinical guidelines. www.guidance.nice.org.uk/CG92.
96. Lonner JH, Frank J, McGuire K, Lotke PA (2006) Post-thrombotic syndrome after asymptomatic deep vein thrombosis following total knee and hip arthroplasty. *Am J Orthop*; 35: 469–472.
97. Warwick D, Perez J, Vickery C, Bannister G (1996) Does total hip arthroplasty predispose to chronic venous insufficiency? *J Arthroplasty*; 11: 529–533.
98. McNally MA, McAlinden MG, O'Connell BM, Mollan RA (1994) Postphlebotic syndrome after hip arthroplasty. 43 patients followed at least 5 years. *Acta Orthop Scand*; 65: 595–598.
99. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al (1996) The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*; 125: 1–7.
100. Browse NL, Clemenson G, Thomas ML (1980) Is the postphlebotic leg always postphlebotic? Relation between phlebographic appearances of deep-vein thrombosis and late sequelae. *Br Med J*; 281: 1167–1170.
101. Strandness DE Jr, Langlois Y, Cramer M, Randlett A, Thiele BL (1983) Long-term sequelae of acute venous thrombosis. *JAMA*; 250: 1289–1292.
102. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*; 358: 2765–2775.
103. Eriksson BJ, Dahl OE, Rosencranch N et al (2007) Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*; 370: 949–956.
104. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R (1989) Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med*; 149: 2233–2236.
105. Pettilä V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R (2002) Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost*; 87: 182–186.
106. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM (1999) Low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*; 130: 800–809.
107. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW (2004) Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*; 140: 175–183.
108. Lepage J, Conard J, Borel-Derlon A et al (2001) Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG*; 108: 1134–1140.
109. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH et al (1999) Safety of low molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost*; 81: 668–672.
110. Greer IA, Nelson-Piercy C (2005) Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*; 106: 401–407.
111. Greer IA, Nelson-Piercy C (2005) Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*; 106: 401–407.
112. Voke J, Keidan J, Pavord S, Spencer HN, Hunt BJ (2007) British Society of Haematology Obstetric Haematology Group. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational study. *Br J Haematol*; 139: 545–558.
113. Knight M, UKOSS (2008) Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG*; 115: 453–461.
114. James A; ACOG Committee on Practice Bulletins — Obstetrics (2011) Practice bulletin no 123: Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 118: 718–729.
115. Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C et al (2011) ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of

- the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*; 32: 3147–3197.
116. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J*; 33: 2451–2496.
117. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM (1980) Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy *Am J Med*; 68: 122–140.
118. Pauli RM, Haun J (1993) Intrauterine effects of coumarin derivatives. *Dev Brain Dysfunct*; 6: 229–247.
119. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS (2000) Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch. Intern. Med*; 160: 191–196.
120. Schaefer C, Hannemann D, Meister R et al (2006) Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*; 95: 949–957.
121. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A et al (2005) Risk of pregnancy associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*; 3: 949–954.
122. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E et al (2006) The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol*; 135: 386–389.
123. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC et al (2009) A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol*; 145: 825–835.
124. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, van der Meer J (2007) High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol*; 138: 110–116.
125. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S (2011) Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost*; 9: 473–480.
126. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, van der Buller HR (2001) The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol*; 113: 553–555.
127. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM (2001) Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*; 86: 800–803.
128. Tormene D, Simioni P, Prandoni P et al (2001) Factor V Leiden mutation and the risk of venous thromboembolism in pregnant women. *Haematologica*; 86: 1305–1309.
129. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S et al (2004) Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy related complications in a family study. *Arch Intern Med*; 164: 1932–1937.
130. Coppens M, van de Poel MH, Bank I et al (2006) A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood*; 108: 2604–2607.
131. Jacobsen AF, Skjeldstad FE, Sandset PM (2008) Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*; 6: 905–912.
132. Jacobsen AF, Drolsum A, Klow NE, Dahl GF, Qvigstad E, Sandset PM (2004) Deep vein thrombosis after elective cesarean section. *Thromb Res*; 113: 283–288.
133. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al (2005) Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*. *Br J Haematol*; 132: 171–196.
134. James AH, Jamison MG, Brancizio LR, Myers ER (2006) Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*; 194: 1311–1315.
135. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, Gjestvang FT, Tveit A (2009) Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res*; 124: 262–267.